



Development of bulk-scale intelligent hydrogels using oligo DNA for biomedical applications [論文要旨及び審査の要旨]

著者	田中 静磨
発行年	2019-03-31
学位授与機関	関西大学
学位授与番号	34416甲第723号
URL	http://hdl.handle.net/10112/00017039

[18]

氏名	田中 静磨
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	理工博第 62 号
学位授与の日付	2019 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Development of bulk-scale intelligent hydrogels using oligo DNA for biomedical applications
論文審査委員	主査教授 葛谷 明紀 副査教授 大矢 裕一 副査教授 岩崎 泰彦

論文内容の要旨

本論文は、DNA の液相大量合成法を活用したインテリジェントヒドロゲル材料（DNA 四重鎖ゲル）の開発およびその応用について報告している。緒論（第一章）では、DNA およびそれを用いたヒドロゲル等のマテリアルに関する現在までに行われている研究を俯瞰するとともに、その問題点および解決策を示し、本研究で開発目標とした DNA 材料について述べている。第二章では、DNA を大量に合成可能な液相合成法を活用して、直鎖型もしくは 4 分岐型ポリエチレングリコール（PEG）の末端部にデオキシグアノシン（dG）を 4 塩基伸長されたマクロモノマーを合成し、これを用いた Na^+ もしくは K^+ に応答して瞬時にゲル化するグアニン四重鎖構造で架橋されたヒドロゲル材料（金属イオン応答型 DNA 四重鎖ゲル）の開発について詳述している。この材料は、上記金属イオンを添加することで瞬時にゾル状態からゲル状態へと転移するだけでなく、体液の添加によってもゾル・ゲル相転移をコントロールでき、生分解性、かつ自己修復可能であることを証明した。また第三章では、前章とは別の DNA 四重鎖構造である i-motif 構造を活用し、弱酸性条件下のみでゲル化する pH 応答型 DNA 四重鎖ゲルの開発に成功したことについて報告している。直鎖型 PEG と分岐型 PEG を用いた場合に、このゲルの諸物性に大きな変化が現れたことを論じている。第四章では、DNA 四重鎖ゲルの問題点の 1 つである維持期間の短さを解決する手法について述べられている。具体的には、相互侵入網目（IPN）を局所的に導入することを試みている。これにより、物理架橋ゲルの利点を損なうことなく、ゲルの維持期間のみを向上できることを報告した。さらに第五章では、DNA 四重鎖ゲルの細胞培養基材および薬物放出用材料としての応用について検討を行ったことについて記されている。DNA 四重鎖ゲル上で、L929 繊維芽細胞の培養を行った結果、スフェロイドのような細胞集合体が観察され、細胞の増減はなかった。また、テロメラゼ阻害剤の一種である TMPyP4 を内包したゲルの薬物放出挙動について調査を行っている。さらに、HeLa 細胞を用いた細胞毒性

試験から、マクロモノマーに毒性は無く、TMPyP4 とマクロモノマーの複合化による TMPyP4 の薬効阻害がないことが示された。最後に第六章では、総括として DNA 四重鎖ゲルのゲル化および崩壊メカニズム、および将来の応用の可能性を展望している。

論文審査結果の要旨

本論文で報告されている DNA 四重鎖を活用するヒドロゲルは、「液相大量合成法を活用して、実験室レベルでも数十グラムのスケールで化学合成 DNA を含むマクロマーを得られる」、「既に安全性が確立した DNA と PEG のみからなる」、「生体内に普遍的に存在する Na⁺のみをトリガーとしてゾルゲル転移する」など、従来の DNA を利用したヒドロゲル材料では実現できない様々な特長を有している。また本論文内で実験動物への投与実験まで検討が成されており、アカデミア発の実用的な医用材料として、今後の発展が大いに期待できる。これらの成果は、国内、国際学会をあわせて 40 件弱の研究発表や、2 報の査読付き原著論文（いずれも筆頭著者。加えて 4 報が投稿準備中）などを通じて公表しており、多数の研究発表賞を受けるなど、国内外でも高く評価されている。

よって、本論文は博士論文として価値あるものと認める。